

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Milković**

**Incidencija i rani neonatalni tijek  
novorođenčadi rođene s Apgar ocjenom  $\leq 7$  u 5.  
minuti života**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Emilje Juretić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

## POPIS KRATICA

A1 – Apgar ocjena u prvoj minuti

A5 – Apgar ocjena u petoj minuti

DIK – Diseminirana intravaskularna koagulacija

EEG – Elektroencefalografija

HIE – Hipoksično-ishemijska encefalopatija

ILCOR – *International Liaison Committee on Resuscitation*

IUGR – Intrauterini zastoj u rastu (od eng. *Intrauterine growth restriction*)

KBC – Klinički bolnički centar

MODS – Sindrom multiorganskog zatajenja (od eng. *Multiple organ dysfunction syndrome*)

NRP – *Neonatal resuscitation program*

pCO<sub>2</sub> – Parcijalni tlak ugljikovog dioksida

SŽS – Središnji živčani sustav

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMAR

1.	UVOD.....	1
1.1.	Indeks vitalnosti novorođenčeta prema Apgarovoj.....	1
1.2.	Perinatalna asfiksija.....	4
1.3.	Patofiziologija hipoksijsko-ishemijskog oštećenja mozga.....	7
1.4.	Liječenje asfiktičnog novorođenčeta.....	8
2.	CILJ RADA.....	10
3.	ISPITANICI I METODE.....	11
4.	REZULTATI.....	12
4.1.	Rezultati za trogodišnje razdoblje.....	12
4.2.	Rezultati za 2015. godinu.....	15
4.3.	Rezultati za 2016. godinu.....	18
4.4.	Rezultati za 2017. godinu.....	21
5.	RASPRAVA.....	25
6.	ZAKLJUČAK.....	27
7.	ZAHVALE.....	28
8.	LITERATURA.....	29
9.	ŽIVOTOPIS.....	31

## SAŽETAK

### ***INCIDENCIJA I RANI NEONATALNI TIJEK NOVOROĐENČADI ROĐENE S APGAR OCJENOM $\leq 7$ U 5. MINUTI ŽIVOTA***

Ivana Milković

Prepoznavanje vitalno ugrožene novorođenčadi, promptno reagiranje i poduzimanje pravilnih mjera liječenja od neizmjerne su važnosti za svako rodilište. Cilj ovoga rada bio je prikazati broj novorođenčadi rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb s Apgar ocjenom  $\leq 7$  u petoj minuti života u razdoblju od 1. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2017. godine te opisati njihove karakteristike i pobol do otpusta iz rodilišta.

U trogodišnjem razdoblju ukupno je rođeno 275 takve djece što odgovara incidenciji od 2,3%. Velika većina te novorođenčadi rođena je prije termina. U skupini kasne nedonoščadi i donošene novorođenčadi najvažniji uzrok smanjenog indeksa vitalnosti pri porodu je perinatalna asfiksija, a sljedeći uzrok po broju pojavnosti su kongenitalne malformacije i sindromi. U rezultatima su detaljno prikazane karakteristike izdvojene novorođenčadi te njihov morbiditet i mortalitet do otpusta iz rodilišta.

Istraživanjem provedenim u sklopu ovog diplomskog rada prikazan je samo rani neonatalni tijek, a budući da asfiktiona novorođenčad često pretrpi i teška cerebralna oštećenja, bilo bi korisno provesti istraživanje s naglaskom na dugoročni ishod i prognozu.

**KLJUČNE RIJEČI:** Apgar ocjena, perinatalna asfiksija, hipoksično-ishemijska encefalopatija

## SUMMARY

### ***INCIDENCE AND EARLY NEONATAL COURSE OF NEWBORNS BORN WITH AN APGAR SCORE $\leq 7$ IN THE 5th MINUTE OF LIFE***

Ivana Milković

Recognition of the critically ill neonates, prompt resuscitation and proper treatment are of major importance for every maternity hospital. The aim of this diploma paper was to present the number of infants born at the Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Centre Zagreb with the 5 minute Apgar score  $\leq 7$  in the period from January 1<sup>st</sup> 2015 through December 31<sup>st</sup> 2017 and to describe the characteristics of these newborns and morbidity until the discharge from maternity ward.

In a three-year period, 275 such infants were born, which corresponds to an incidence of 2.3%. The majority of newborns were born before 37 weeks of gestation. In the group of late preterm and full-term infants, the most important cause of the reduced vitality index at birth is perinatal asphyxia, followed by congenital malformations and syndromes. The results present the characteristics of these newborns, their morbidity and mortality until the release from the maternity ward.

The research carried out within this diploma paper shows only an early neonatal course, and since the newborns with birth asphyxia often suffer from severe cerebral damages, it would be important to conduct research with an emphasis on long term outcomes and prognosis.

KEY WORDS: Apgar score, perinatal asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy

## 1. UVOD

Procjena vitalnosti novorođenčadi i potreba za reanimacijom oduvijek su bile važno pitanje među opstetričarima i pedijatrима. Događalo se da su djeca pogrešno bila proglašavana mrtvorodenima bez daljnjeg pokušaja oživljavanja, iako su mogla biti spašena. O oživljavanju tek rođene djece pisalo se u mnogim stručnim člancima, ali zbog nemogućnosti kvalitetnih istraživanja u stanjima vitalne ugroženosti, manjka podataka i neznanstvenog pristupa nije sa razvila učinkovita metoda procjene i zbrinjavanja asfiktčne novorođenčadi[1]. Prijelomni događaj zblio se 1952. godine kada je američka anesteziologinja i pedijatriца Virginia Apgar na zajedničkom sastanku međunarodnih strukovnih udruženja, *International Anesthesia Research Society* i *International College of Anesthetists*, iznijela prijedlog nove metode evaluacije tek rođene djece[2]. U lipnju 1953. godine objavljen je njen članak u kojem je opisala novu, jasnu i jednostavnu metodu bodovanja i klasifikacije novorođenčadi kojoj je cilj omogućiti usporedbu rezultata opstetričkih zahvata, tipova analgezije korištenih u porodu te učinka reanimacije[1]. Od tada se Apgarin zbroj upotrebljava diljem svijeta te je opravdano reći da je gotovo svako novorođenče najprije promatrano kroz oči profesorice Virginie Apgar[3].

### 1.1. Indeks vitalnosti novorođenčeta prema Apgarovoј

Apgarin zbroј je metoda procjene vitalnosti novorođenčeta po rođenju i odgovora na reanimaciju. Određuje se u šezdesetoј sekundi nakon rođenja i ponavlja u petoj minuti života, a ukoliko postoji potreba, procjena se nastavlja svakih 5 minuta do dvadesete minute života. Promatra se i procjenjuje 5 parametara: boја kože, disanje, frekvencija srca i kakvoća pulsa, tonus muskulature i refleksna podražljivost, te se ocjenjuju s 0, 1 ili 2 boda[4]. Frekvencija srca pokazala se kao najvažniji dijagnostički i prognostički čimbenik od svih 5 parametara. Dva boda dodjeljuju se ukoliko je srčana akcija veća od 100, jedan bod ako je manja od 100, a nijedan ako srčana akcija nije prisutna. Promatrajući disanje, ocjenu 0 dobiva dijete koje ne diše, a ocjenu 2 dijete koje diše pravilno ili snažno plače. Svi ostali oblici disanja ili plača ocjenjuju se ocjenom 1. Refleksna podražljivost označava odgovor na neki oblik stimulacije. Stimulaciju najčešće predstavlja sukciја nazofarinksa na koju dijete reagira plačem, pokretima ekstremiteta, kihanjem, kašljanjem ili grimasama. Reakcije jakog intenziteta dobivaju 2 boda,

odsutnost odgovora 0 bodova, a sve ostalo 1 bod. Procjenjujući mišićni tonus, potpuno flakcidno novorođenče dobit će ocjenu 0, dok će dijete urednog tonusa sa spontanom ekstenzijom flektiranih ekstremiteta dobiti 2 boda. Dijete oslabljenog tonusa i usporene motorike dobit će 1 bod. Boja kože je najsubjektivniji i najdiskutabilniji parametar zbog toga što je većina djece nakon rođenja cijanotična, a ovisi najviše o respiraciji i srčanoj frekvenciji. Otežanoj procjeni boje kože pridonosi bjelkasti amorfni materijal, kojim su neka djeca prekrivena dok se ne obrišu, naslijeđena boja kože te rijetko kongenitalni defekt. Samo će dijete koje je potpuno ružičasto dobiti 2 boda. Novorođenče kojemu je trup ružičast, a okrajine cijanotične dobit će 1 bod, a potpuno modro ili blijedo dijete bit će ocijenjeno s 0 bodova[1]. Način bodovanja prikazan je u Tablici 1. Zbrajanjem bodova dodijeljenih u svakoj kategoriji, dobiva se ukupan broj bodova u rasponu od 10 (optimalno vitalno novorođenče) do 0 (teško ometene vitalne funkcije). Djeca s Apgarinim zbrojem 8, 9 ili 10 u pravilu se smatraju stabilnima i nisu im potrebne nikakve posebne potporne mjere. Zbroj od 4 do 7 bodova označava djecu umjerenog rizika, a zbroj manji od 3 označava djecu visokog rizika s teško ometenim životnim funkcijama kojima je nerijetko potrebna neka vrsta reanimacije[4].

*Tablica 1:* Indeks vitalnosti novorođenčeti prema Apgarovoj[4]

	Bodovi		
	2	1	0
Boja kože	Ružičasta	trup ružičast, okrajine modre	modra ili blijeda
Disanje	pravilno ili snažan plač	grčevito hvatanje zraka ili slab plač	ne diše, ne kriči
Tonus mišića	dobar, obilna motorika	oslabljen, usporena motorika	mlohav, nepokretan
Refleksna podražljivost	plač, pokret	grimasa, slab pokret	bez odgovora
Frekvencija srca	>100, dobro punjen	<100/min, slabo punjen	nema pulsa, ne čuje se akcija srca

Važno je postaviti Apgar ocjenu u prave okvire i prepoznati njezine ograničenosti. Nekoliko bitnih čimbenika ne smije se zanemariti prilikom dodjeljivanja ocjena jer u nekim slučajevima one ne koreliraju sa stanjem djeteta, a među njima su donošenost i izloženost djeteta postupcima reanimacije. U nedonoščadi je, zbog njihove nezrelosti, zbroj snižen, a među komponentama zbroja srčana frekvencija i boja kože imaju slabiju vrijednost u procjeni vitalnosti negoli kod donošene novorođenčadi[5]. Apgarin zbroj koji je dodijeljen prilikom reanimacije nema jednaku važnost kao onaj dodijeljen djetetu koje spontano diše. Postoje neki



prijedlozi, ali do sada još nije usuglašen način na koji bi se bodovala intubirana i oživljavana novorođenčad[6]. Stavljajući u odnos Apgar ocjenu i reanimaciju, prema NRP smjernicama, indeks vitalnosti ne bi trebao biti presudan za odluku o reanimaciji niti bi se ona trebala odgađati do prve procjene u šezdesetoj sekundi. Dodatno, Apgar ocjena u petoj minuti života te poglavito promjena ocjene između prve i pete minute korisni su pokazatelji odgovora na reanimaciju. Ako je zbroj i nakon pet minuta manji od 7, procjenu bi trebalo vršiti svakih pet minuta sve do navršenih dvadeset minuta života[7]. Također, ostale manjkavosti Apgarina zbroja su: limitiranost vremenskim okvirom (uglavnom se ne određuje posije desete minute), subjektivno ocjenjivanje komponenti, podložnost utjecaju majčinih lijekova, otežana procjena u slučaju kongenitalnih malformacija ili bolesti te inertnost promjene (stanje djeteta treba biti značajnije ugroženo da bi došlo do promjene zbroja)[8].

Apgar ocjena ukazuje na trenutnu ugroženost djeteta, no pogrešno se može zaključiti da je niska ocjena novorođenčeta posljedica perinatalne asfiksije ili da će dijete kasnije imati poteškoće u psihomotornom razvoju, stoga je vrlo važno razjasniti ulogu Apgar ocjene u dijagnozi perinatalne asfiksije i u prognoziranju dugoročnog ishoda novorođenčadi. Apgarin zbroj nema osobito prognostičko značenje i nije prikladan za predviđanje daljnjeg neurološkog razvoja. Sama niska ocjena u prvoj minuti ne korelira s lošijim dugoročnim ishodom novorođenčadi[9]. Niska ocjena u petoj minuti povezana je s lošijim prognozama, ali svejedno nije dovoljno snažan prognostički čimbenik. Naime, pokazalo se da djeca s ocjenama  $\leq 3$  u petoj minuti imaju blago povišen rizik za nastanak cerebralne paralize za razliku od onih s višim ocjenama[10]. S druge strane, više od 70% djece s cerebralnom paralizom imalo je normalne ocjene u petoj minuti. Veća točnost u predviđanju postoji, ako su ocjene i u petoj i u prvoj minuti niske[11]. Za razliku od prijašnjih, vrlo nizak zbroj bodova u desetoj minuti koristan je pretkazatelj pojave poteškoća u psihomotornom razvoju djeteta[12].

Prije su mnogi poistovjećivali nizak zbroj Apgarinih bodova sa dijagnozom perinatalne asfiksije, smatrajući da je hipoksija uzrok lošijih ocjena u svim slučajevima. Danas se, međutim, zna da na rezultat bodovanja utječu mnogi čimbenici neovisni o asfiksiji kao što su donošenost, lijekovi koje je dobila majka, infekcije, kongenitalne bolesti živčanog, mišićnog i kardiovaskularnog sustava i dr. Stoga je važno istaknuti da zbroj Apgarinih bodova nije isključivi kriterij za dijagnozu asfiksije[4].

## **1.2. Perinatalna asfiksija**

Perinatalna asfiksija i posljedična cerebralna oštećenja, uz prematurnost, nisku porođajnu težinu i infekcije, vodeći su uzroci novorođenačke smrtnosti. Da je perinatalna asfiksija veliki zdravstveni, ali i gospodarski problem, govore podaci Svjetske zdravstvene organizacije prema kojima je otprilike četvrtina svih novorođenačkih smrti uzrokovana asfiksijom pri rođenju[13].

Asfiksija je prekid izmjene plinova do kojeg dolazi zbog disfunkcije posteljice (intrauterina i intrapartalna asfiksija) ili pluća (postpartalna neonatalna asfiksija)[14]. Uzroci mogu biti vezani uz majku, porod ili samo djetete. Bolesti majke, koje postoje i prije poroda, kao što su dijabetes melitus, preeklampsija i eklampsija te bolesti štitnjače rizični su čimbenici za pojavu asfiksije. Na te se uzroke mogu nadovezati i događaji i komplikacije vezane uz porod kao što su placenta previja, abrupcija placente, prolaps pupkovine, febrilnost majke, abnormalni otkucaji srca djeteta, operativni završetak poroda uključujući i carski rez te opća anestezija. Uzročni čimbenici vezani uz djetete mogu se očitovati već intrauterino (anemija zbog hemolitičke bolesti, intrauterine infekcije, antepartalno krvarenje, kromosomske abnormalnosti, IUGR) te postpartalno (prirođene anomalije dišnog, kardiovaskularnog ili neurološkog sustava, intrapartalna aspiracija mekonija te ozljede mozga)[4,15]. Osnovni poremećaj je hipoksija i ovisno o uzroku može biti posljedica hipoksemije ili ishemije. S obzirom na prilagodbe intrauterinom načinu života, novorođenčad bolje podnosi hipoksiju od odraslih, no ako je ona udružena s ishemijom, veća je vjerojatnost da će doći do oštećenja. Zbog nedostatka kisika dolazi do hiperkapnije te prelaska na anaerobni metabolizam i nagomilavanja laktata, a to sve dovodi do pojave acidoze.

Prema preporukama američkih strukovnih udruženja, *American College of Obstetricians and Gynecologists* i *American Academy of Pediatrics*, za dijagnozu perinatalne asfiksije potrebno je ispunjenje sljedećih kriterija: teška metabolička ili miješana acidoza (pH umbilikalne arterije <7,00), Apgar-zbroj 0–3 u trajanju duljem od 5 minuta, znakovi encefalopatije (konvulzije, koma, hipotonus) i znakovi multiorganskog oštećenja (bubrega, pluća, kardiovaskularnog, gastrointestinalnog i/ili hematološkog sustava) koji nastaju unutar 72h od poroda. U procjeni težine asfiksije korisne su i slikovne (UZV, CT, MR) te neurofiziološke (EEG, evocirani potencijali, magnetska spektroskopija) pretrage mozga.

Nakon hipoksično-ishemijskog događaja u tijelu se pokreću kardiocirkulacijske i metaboličke promjene s ciljem preraspodjele minutnog volumena i očuvanja perfuzije vitalnih

organa kojima se povećava protok krvi kroz mozak, srce i nadbubrežne žlijezde na uštrb ostalih tkiva. Ukoliko se uvjeti ne normaliziraju, dolazi do poremećaja cerebralne funkcije i funkcije ostalih organa. U manje od 15% slučajeva oštećenje moždane funkcije je izolirani znak asfiksije, dok je u ostalim slučajevima udruženo sa znakovima multiorganskog zatajenja (Tablica 2)[15].

Tablica 2: Mogući učinci perinatalne asfiksije na organske sustave i funkcije[4]

Organski sustavi	Učinci
Središnji živčani sustav	moždani edem hipoksično-ishemijska encefalopatija intrakranijalno krvarenje moždani infarkt
Respiracijski sustav	aspiracija mekonija plućna arterijska hipotenzija hiposurfaktoza zbog prekida sinteze surfaktanta
Kardiovaskularni sustav	ishemija miokarda trikuspidalna insuficijencija cirkulacijski šok, hipotenzija
Mokraćni sustav	akutna tubularna nekroza kortikalna nekroza
Probavni sustav	nekrotični enterokolitis, hepatopatija
Hematološki sustav	trombocitopenija, DIK
Metabolički sustav	metabolička acidoza, hipoglikemija, hipokalcemija, hiponatremija

Najčešće su promjene na bubrezima, (62%), zatim srcu (29%), crijevima (29%) i plućima(26%)[14]. Budući da su bubrezi osjetljivi na manjak kisika, renalna insuficijencija može se pojaviti unutar 24h od hipoksično-ishemijskog događaja i može progredirati u ireverzibilnu kortikalnu nekrozu. Zatajenje bubrega može biti oligurijsko (diureza manja od 1mL/kg na sat), ili neoligurijsko. Perzistiranje oligurije u prvih 36 sati života vezano je uz lošu prognozu u 90% novorođenčadi. Uz akutnu tubularnu nekrozu, uzrok oligurije često je i sindrom neodgovarajućeg lučenja ADH, ali najprije valja isključiti prerenalne uzroke[14,16]. Na oštećenje miokarda upućuju respiracijska patnja i cijanoza. Zatajivanje desne klijetke češće je od zatajivanja lijeve. Uz tahipneju, tahikardiju i povećanu jetru, može se čuti galopni ritam i sistolički šum zbog regurgitacije kroz trikuspidalnu (rjeđe mitralnu) valvulu. Na rtg-snimci vide se kardiomegalija i zastoj u plućima. Dolazi do povećanja plućnog vaskularnog otpora te plućne arterijske hipertenzije, a mogući je i razvoj plućnog edema zbog srčanoga zatajivanja. Smanjuje se proizvodnja surfaktanta i razvija sekundarna bolest hijalinih

membrana. Može biti prisutna i aspiracija mekonija. Ishemijski događaj povećat će kod asfikičnog djeteta rizik za razvoj nekrotizirajućeg enterkolitisa. Međutim, za razliku od mozga, oštećenja tih organa najčešće nisu trajna i, ako novorođenče preživi, može se očekivati potpuni oporavak funkcije[14].

Najvažnije i najučestalije posljedice perinatalne asfiksije vezane su uz središnji živčani sustav, a očituju se kliničkom slikom hipoksično-ishemijske encefalopatije (HIE). Prema Sarnatu i Sarnatovoj[17], čija je klasifikacija danas najučestalije upotrebljavana, ovisno o kliničkoj slici i prognozi HIE se dijeli na blagi, umjereni i teški oblik (tablica 3).

Tablica 3: Klinička slika hipoksično-ishemijske encefalopatije

Klinička slika hipoksijsko-ishemijske encefalopatije Modificirana ljestvica prema Sarnatu & Sarnatovoj				
Stupanj HIE		I.	II.	III.
Razina svijesti		hiperalertnost	letragičnost	stupor, koma
Spontana aktivnost		normalna	smanjena	odsutna
Neuromuskularna kontrola	tonus	normalan	blaga hipotonija	odsutan
	postura	blaga distalna fleksija	izrazita distalna fleksija	intermitentna decerebracija (ekstenzija)
	tetivni refleksi	hiperaktivni	hiperaktivni	oslabljeni ilio odsutni
Primitivni refleksi	sisanje	slabo	slabo ili odsutno	odsutno
	Moro	naglašen, nizak prag za izazivanje	slab, nepotpun, visok prag za izazivanje	odsutan
	tonični, vratni	slab	izrazit	odsutan
Autonomne funkcije	funkcije zjenice	midrijaza	mioza	varijabilno, anizokorija, slaba fotoreaktivnost, široke i fiksirane
	frekvencija srca	tahikardija	bradikardija	varijabilno
Konvulzije		odsutne	česte, fokalne ili multikokalne	rijetke (osim decerebracije)

Incidencija umjerenog i teškog oblika varira među epidemiološkim studijama u rang od 1-3/1000 živorođenih [18,19]. Uz kliničke znakove, svakom stadiju pridružen je i EEG nalaz. Novorođenčad sa slikom blage HIE su hiperalertna, spontano aktivna, normalnog tonusa, oslabljenih refleksa, tahikardna i midrijatičnih zjenica. Konvulzije nisu prisutne, a EEG nalaz je normalan u budnosti. Takve djece je prema nekim studijama 3,8 na tisuću i ona se sasvim oporave u prvih 48 sati po rođenju, bez posljedica[14]. Umjereni oblik praćen je letargičnim stanjem svijesti, umjerenom hipotonijom, oslabljenim refleksima, bradikardijom i miozom

zjenica. U prvom tjednu često su prisutne fokalne i multifokalne konvulzije koje se na EEG-u očituju kao izbijanja sporih ( $<1-1,5$  Hz) šiljak-val kompleksa, dok je u ranijem razdoblju prisutna kontinuirana niskovoltazna spora aktivnost- theta i delta. U približno 20% djece zaostat će neurološke posljedice, a mogući su i smrtni slučajevi. U najtežem obliku djeca su po rođenju stuporozna ili komatozna, atonična te bez refleksa. Zbog poremećaja autonomnog sustava, zjenice mogu biti sužene ili proširene, nejednake, slabo reaktivne, a srčana frekvencija je također varijabilna. Konvulzije su rijetke, osim uz decerebraciju. EEG će najprije pokazivati paroksizmalna izbijanja koja se izmjenjuju s razdobljima potisnute električne aktivnosti, a kasnije trajnu izoelektričnu crtu. Prognoza za takvu djecu je vrlo loša. Naime, oko 50% ih umre, a većina ostale preživjele djece ima teške posljedice poput cerebralne paralize, umne zaostalosti, oštećenja vida ili epilepsije.

### **1.3. Patofiziologija hipoksijsko-ishemijskog oštećenja mozga**

Za pravodobnu intervenciju i liječenje HIE važno je poznavati patofiziologiju hipoksijsko-ishemijskog cerebralnog oštećenja. Tijek nastajanja oštećenja može se podijeliti u tri faze. Prva, primarna faza, započinje odmah nakon asfiktičnog događaja. Hipoksemija aktivacijom adrenergičkih mehanizama djeteta dovodi do centralizacije krvotoka i povećanog protoka krvi kroz mozak, a hiperkapnija uzrokuje vazodilataciju moždanih žila. Tim se mehanizmima pokušava osigurati dostatna perfuzija mozga krvlju i hranjivim tvarima. Ukoliko hipoksemija potraje, dolazi do sloma kompenzatornih mehanizama, cerebralne vazokonstrikcije te tada moždani protok ovisi samo o srednjem arterijskom tlaku koji također opada zbog slabljenja funkcije miokarda te, konačno, nastupa stanje moždane hipoperfuzije. U takvim uvjetima iscrpljuju se metabolički procesi i dolazi do sloma energetskog mehanizma[14]. Pomanjkanje energije onemogućuje rad ionskih crpki, dolazi do citotoksičnog edema i izvanstaničnog nakupljanja kalija, kalcija i ekscitatornih kiselina glutamata i aspartata[20]. Dio neurona odumire nekrozom. Klinički se primarna faza očituje deprivacijom vitalnih funkcija i neurološkog funkcioniranja što se očituje niskom Apgar-ocjenom i zahtjeva reanimaciju. Nakon uspješne reanimacije započinje latentna faza koja je ujedno i „terapijski prozor“ , odnosno vrijeme u kojem treba započeti neuroprotektivnu terapiju hipotermijom. Karakterizirana je obnovom cerebralne perfuzije, traje svega nekoliko sati, a klinički se može očitovati popravkom tonusa, refleksa i aktivnosti. Međutim, 6-8 sati nakon reperfuzije nastupa sekundarna faza u kojoj ponovno dolazi do oštećenja neurona[21]. Nagomilani kalcij uzrokuje mitohondrijsku disfunkciju što dovodi do ponovnog energetskog kraha i uzrokuje

programiranu smrt stanica. Opsežnost apoptoze izravno je povezana s neurorazvojnim ishodom novorođenčeta[22]. Dok neke stanice odumiru, druge se oporavljaju pri čemu nenormalno funkcioniraju te su potencijalna epileptogena žarišta. Abnormalnom električnom izbijanju neurona pridonose i otpuštene ekscitatorne kiseline. Pojava konvulzija unutar 12 sati od porođaja loš je prognostički čimbenik i označava veću vjerojatnost smrtnog ishoda ili teškog neurološkog oštećenja[23].

#### **1.4. Liječenje asfiktičnog novorođenčeta**

Liječenje asfiktičnog novorođenčeta obuhvaća reanimaciju, sistemsko i neuroprotektivno liječenje. Odmah po rođenju, ukoliko novorođenče ima teškoća s disanjem ili cirkulacijom, moraju mu se pružiti mjere stabilizacije općeg stanja kao što su izvanjsko prodisavanje putem maske, aspiracija gornjih dišnih putova, intubacija i vanjska masaža srca prema smjernicama za reanimaciju novorođenčadi. Nakon uspjele reanimacije klinički se procjenjuje potreba za umjetnom ventilacijom, nadoknadom intavaskularnog volumena, korekcijom metaboličkih promjena, primjenom antikonvulzivne i ostale terapije. Značajno asfiktična novorođenčad sklona je hipoventilaciji što dovodi do hipoksije i hiperkapnije. Radi prevencije cerebralnog oštećenja, djecu s arterijskim parcijalnim tlakom ugljičnog dioksida  $>7$  kPa potrebno je priključiti na mehanički ventilator te održavati  $pCO_2$  od 4 do 5 kPa. Prvih 48h unos tekućine treba smanjiti za 20% zbog povećane sklonosti retenciji tekućine koja nastaje zbog oštećene funkcije bubrega i prijetjećeg sindroma neprimjerene hipersekrecije antidiuretskog hormona. Krvni tlak mora biti monitoriran, a svaka hipotenzija liječena kako bi se održala cerebralna perfuzija[24]. Funkciju bubrega treba nadzirati, a perfuziju je moguće poboljšati infuzijom dopamina (2,5  $\mu$ g/kg/min). Diuretici imaju slab učinak pri zatajivanju bubrega. Za poboljšanje srčane funkcije od inotropnih lijekova prednost imaju dopamin i dobutamin. Korigirati treba acidozu, hipo/hiperglikemiju te hipokalcijemiju. Antikonvulzivna terapija se daje u slučaju čestih (3 ili više napadaja po satu) i prolongiranih (dulje od 3 minute) konvulzija. Lijek prvog izbora je fenobarbiton, drugog izbora fenitoin, a primjenjuju se još i benzodiazepini (midazolam, lorazepam)[25].

Neuroprotekcija podrazumijeva mjere liječenja kojima se nastoji očuvati strukturni i funkcionalni integritet SŽS-a i spriječiti napredovanje već započetog procesa njegova oštećenja[14]. Od brojnih istraživanih i pokušanih terapija, kontrolirana umjerena hipotermija trenutačno je jedini dokazano učinkoviti i široko primjenjivani oblik

neuroprotektivnog liječenja. Nakon istraživanja na životinjama, provedeno je preko 13 kliničkih studija s više od 1400 uključene novorođenčadi. Metaanalize su potvrdile učinkovitost hipotermije u smanjivanju stope smrtnosti i neurorazvojnog deficita (RR: 0.74; 95% CI: 0.65 - 0.83) s potrebnim brojem liječenih za jedno zdravo dijete (NNT, number needed to treat) od 6-9 [26,27]. Prema ILCOR smjernicama terminska novorođenčad sa umjerenom i teškom HIE trebala bi biti podvrgnuta terapijskoj hipotermiji prema kriterijima i protokolima korištenim u randomiziranim kliničkim istraživanjima[28]. Terapijska hipotermija postupak je kontroliranog pothlađivanja novorođenčeta kojemu je cilj smanjiti metabolička aktivnost mozga i prevenirati sekundarnu energetska krizu koja dovodi do programirane smrti stanica. Potrebno ju je započeti u latentnoj fazi (prije 6. sata po porođaju), nakon zadovoljenja određenih kriterija kao što su: trajanje nošenja od 36 ili više tjedana, dokazana asfiksija, dokazana HIE te abnormalan EEG nalaz. Postoje dvije metode: selektivno pothlađivanje glave i pothlađivanje cijeloga tijela. Servokontrolirani uređaji na temelju očitane rektalne temperature djeteta prilagođavaju toplinu rashladne tekućine koja cirkulira u omotaču ili madracu postavljenom oko tijela djeteta s ciljem postizanja sistemne hipotermije od 33–33,5°C. Kod selektivnog pothlađivanja glave rashladna tekućina cirkulira sustavom cijevi u posebno dizajniranoj kapi, a ciljna rektalna temperatura je 34-34,5 °C. Prema većini protokola, terapija se prekida nakon 72 sata te se provodi polagano ugrijavanje organizma na fiziološku temperaturu brzinom 0,1-0,4 °C/h. Za vrijeme trajanja terapije nužna je adekvatna sedacija i analgezija te intenzivan nadzor nad novorođenčetom[21].

Trenutno se istražuje učinkovitost medikamentne neuroprotekcije koja bi u kombinaciji s terapijskom hipotermijom dodatno poboljšala preživljenje i neurološki ishod asfiktčne novorođenčadi. Za sada najbolje rezultate pokazuje inhalirani ksenon, plemeniti inertni plin s anestetičkim svojstvima, koji općenito smanjuje otpuštanje neurotransmitera i zaustavlja apoptozu[29].

## **2. CILJ RADA**

Cilj ovoga diplomskog rada bio je utvrditi broj novorođenčadi rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb s Apgar ocjenom  $\leq 7$  u 5. minuti života u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2017. godine te prikazati njihove zajedničke karakteristike, opisati pobol i tijek liječenja do otpusta iz rodilišta.



### 3. ISPITANICI I METODE

U ovom retrospektivnom i deskriptivnom istraživanju iz Knjiga rođenih u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb sakupljali su se podaci o novorođenčadi rođenoj s Apgar ocjenom  $\leq 7$  u 5. minuti života u razdoblju od 1. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2017. godine. U ovome trogodišnjem razdoblju ukupno je izdvojeno 275 djece.

Novorođenčad s popisa razvrstana je prema gestacijskoj dobi te su izdvojena djeca s navršenih 34 tjedna i više. U toj skupini nalazi se kasna nedonoščad, rođena između 239. i 259. dana gestacije, te donošena novorođenčad, rođena nakon 259. dana gestacije. Opisana obilježja novorođenčadi su: spol, način poroda, vrijeme poroda te broj rođenih iz vešeplođnih trudnoća. Od karakteristika majki, opisani su paritet i dob. Prema Apgar ocjenama u 1. i 5. minuti novorođenčad je bila podijeljena u tri skupine. U prvoj skupini nalaze se djeca koja obje ocjene imaju  $\leq 3$ . U drugoj skupini nalaze se djeca čija je Apgar ocjena u 1. minuti  $\leq 3$ , a u 5. minuti veća od 3, ali manja od 7. Naposljetku, u treću skupinu izdvojena su djeca čije su obje ocjene veće od 3, ali  $\leq 7$ .

U bolničkom informacijskom sustavu pronađena je medicinska dokumentacija novorođenčadi iz prve dvije skupine te je opisan njihov rani neonatalni tijek do otpusta iz rodilišta. Opisane karakteristike su: donošenost, primjena postupka reanimacije, patološki incident u trudnoći, perinatalna asfiksija sa ili bez HIE i multiorganskog zatajenja, liječenje hipotermijom, prisutnost perinatalne infekcije ili kongenitalne malformacije te razvitak aspiracijskog mekonijskog sindroma. Također, analizirane su i dostupne vrijednosti pH pupkovine te su navedeni ishodi liječenja.

Podatci su prikazani tablično i grafički. U analizi su se koristile metode deskriptivne statistike. Statistička analiza provedena je u programu Microsoft Office Excel 2013.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Rezultati za trogodišnje razdoblje

Od 1. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2017. godine u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb živorođeno je ukupno 11962 novorođenčadi, od toga 275 novorođenčadi ima Apgar ocjenu  $\leq 7$  u 5. minuti života, što odgovara incidenciji od 2,3%. U toj skupini najviše (80%) je nedonoščadi s tim da je otprilike trećina rođena prije 28. tjedna trudnoće. Ako se u obzir uzme samo terminska novorođenčad, incidencija je znatno manja i iznosi 0,5%. Raspodjela živorođene djece i novorođenčadi s nižim Apgar ocjenama prema dobi prikazana je u Tablici 4.1.

Tablica 4.1: Broj novorođenčadi rođene s Apgar ocjenom  $\leq 7$  u 5. minuti života u odnosu na ukupan broj živorođene djece po skupinama ovisno o gestacijskoj dobi

Gestacijska dob u navršenim tjednima ( danima)								
	22-27 (154-195)	28-31 (196-223)	32-36 (224-258)	37-41 (259-293)	$\geq 42$ ( $\geq 294$ )	UKUPN O $\geq 22$	UKUPN O $\geq 28$	UKUPN O $\geq 37$
Živorodeni	108	158	621	10729	346	11962	11854	11075
A5 $\leq 7$	97	71	49	52	2	275	174	54
Postotak u odnosu na dobnu skupinu	90%	45%	8%	0,5%	0,6%	2%	1%	0,5%
Postotak u odnosu na ukupan broj onih s A5 $\leq 7$	35%	26%	18%	19%	1%	100%	63%	20%

\* za 4 novorođenčadi nisu bile navedene gestacijske dobi stoga su oni uvršteni samo u ukupan zbroj

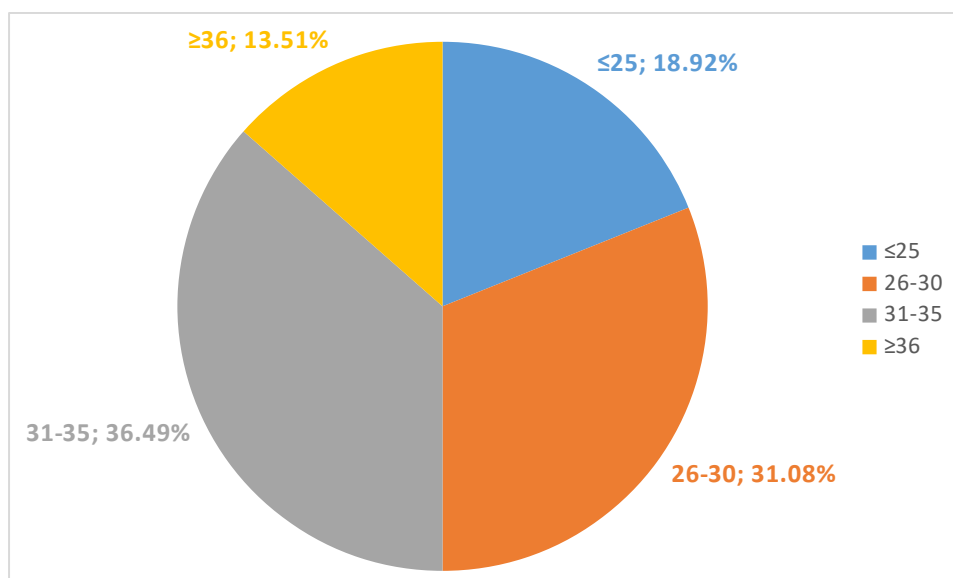
U Tablici 4.2 prikazana je raspodjela novorođenčadi prema rodnoj masi. Sukladno velikom broju iznimno rano rođene nedonoščadi, najveći postotak od 36% pripada novorođenčadi ekstremno niske ( $<1000\text{g}$ ) rodne mase. Zajedno sva novorođenčad porođajne mase u rasponu od  $1000\text{g}$  do  $2500\text{g}$  čini 38% . Urednu rodnu masu, veću od  $2500\text{g}$ , imalo je 26% ispitivane novorođenčadi.

Od 275 novorođenčadi s petominutnom Apgar ocjenom  $\leq 7$ , izdvojena je kasna nedonoščad, koja je rođena između 34 i 37 tjedna trudnoće, te donošena novorođenčad.

Ukupno ih je 76, s tim da je otprilike dvostruko više donošene novorođenčadi(48:28). Proučavane karakteristike su: spol, način poroda, vrijeme poroda, višeploidne trudnoće te dob i paritet majki. Rođeno je više muške (46) negoli ženske (30) djece. Carskim rezom porođeno je 70% djece, a vaginalnim putem 30%. Iz blizanačkih trudnoća rođeno je njih osmero. Prvorotkinja je 26, a raspodjela majki u starosne skupine prikazana je na Grafikonu 1. Najviše majki (36%) imalo je između 31 i 35 godina. Unutar radnog vremena, od 8 do 15h, rođeno je 34, a izvan 42 djece.

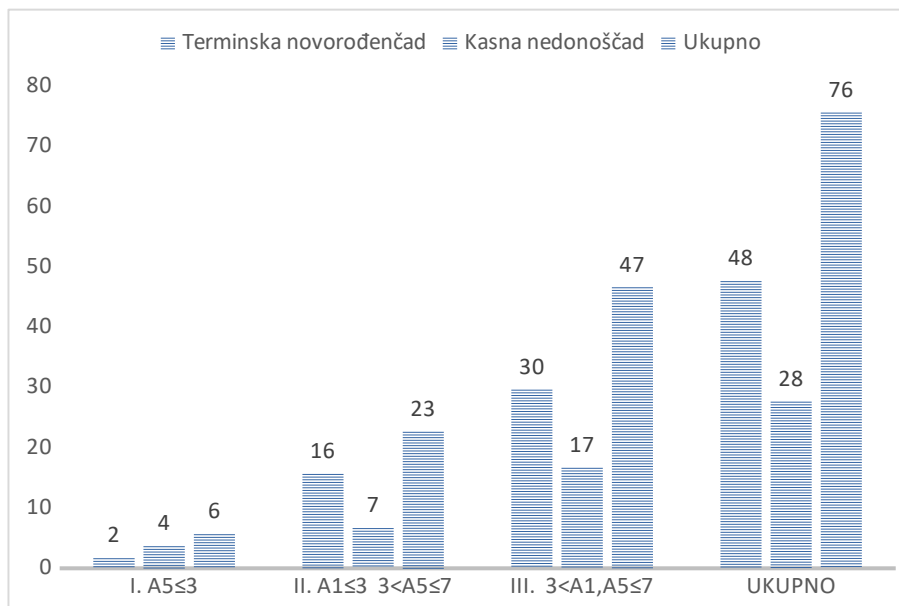
Tablica 4.2: Udio novorođenčadi rođene s Apgar ocjenom  $\leq 7$  u 5. minuti života u težinskim skupinama živorođene djece

	Težinske skupine (u gramima)					
	500-999	1000-1499	1500-1999	2000-2499	$\geq 2500$	$\geq 500$ UKUPNO
Živorodeni	132	144	211	491	10983	11961
A5 $\leq 7$	99	53	29	22	71	275
Postotak u odnosu na dobnu skupinu	75%	37%	14%	4%	0,6%	2%
Postotak u odnosu na ukupan broj onih s A5 $\leq 7$	36%	19%	11%	8%	26%	100%



Grafikon 1: Udio majki u starosnim skupinama

Ovisno o Apgar ocjenama u 1. i 5. minuti, terminska novorođenčad i kasna nedonoščad podijeljena je u tri skupine i ta podjela prikazana je na Grafikonu 2. U prvoj skupini su djeca čija je Apgar ocjena u 5. minuti  $\leq 3$  i oni čine 8% ukupnog broja. U drugoj skupini Apgar ocjena u 1. minuti je  $\leq 3$ , a u 5. minuti  $> 3$ . Takove djece je 23 i čine 30% ukupnog broja. U trećoj skupini nalazi se 62% djece i obje njihove ocjene su  $> 3$ .



*Grafikon 2:* Podjela kasne nedonoščadi i terminske novorođenčadi u skupine prema Apgar ocjenama u 1. i 5. minuti života

U sve tri godine ukupno je rođeno 9 novorođenčadi, 7 u terminu i 2 s navršenih 36 tjedana, bez kongenitalnih malformacija ili drugih bolesti koje bi smanjile sposobnost prilagodbe na ekstrauterini život, koja su pretrpjela tešku ili umjerenu perinatalnu asfiksiju. Njihove karakteristike prikazane su u Tablici 3.

Tablica 4.3: Karakteristike asfiktčne novorođenčadi

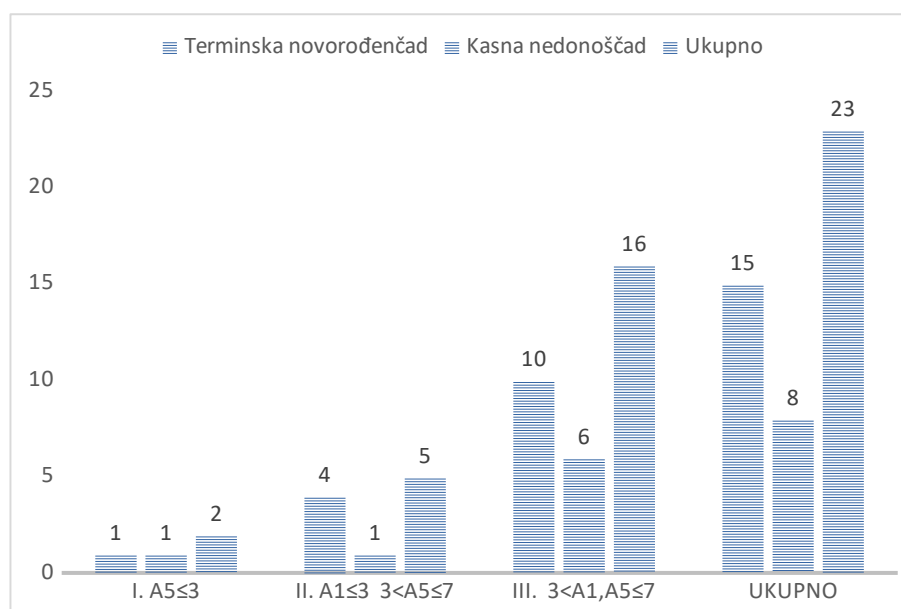
Br.	A1	A5	pH pupkovine	Perinatalna asfiksija	HIE	Terapijska hipotermija	Ishod	EEG nalaz
1.	3	5	6,80	Teška	2. stupanj	Da	Otpust kući	Diskontinuiran uzorak
2.	1	3	7,13	Teška	3. stupanj	Da	Daljnje liječenje	Burst-supression obrazac
3.	2	6	6,88	Teška	1. stupanj	Ne	Otpust kući	Uredan
4.	2	4	6,80	Teška	2. stupanj	Da	Otpust kući	Diskontinuiran uzorak
5.	3	4	greška	Teška	2. stupanj	Da	Smrt	Burst-supression obrazac
6.	3	6	6,81	Teška	2. stupanj	Da	Daljnje liječenje	Burst-supression obrazac
7.	0	0	greška	Teška	3. stupanj	Da	Smrt	Burst-supression obrazac
8.	2	5	7,15	Teška	2. stupanj	Da	Otpust kući	Diskontinuiran uzorak
9.	2	6	6,85	Umjerena	1. stupanj	Ne	Otpust kući	Uredan

Njih devetero imalo je Apgar ocjenu u prvoj minuti  $\leq 3$ , dok je u 5 minuti samo 2 zadržalo nisku ocjenu. Sva ova djeca bila su reanimirana od trenutka rođenja. Izmjerene vrijednosti pH pupkovine uglavnom su manje od 7,00. Dvoje djece pretrpilo je lakši oblik HIE, imalo je uredan EEG nalaz i nije bilo podvrgnuto postupku terapijske hipotermije. Svi ostali imali su ili teški ili umjereni oblik popraćen patološkim nalazom EEG-a i bili su liječeni hipotermijom. Dvoje djece je preminulo, dvoje zadržano na daljnjem bolničkom liječenju, a ostali su otpušteni kući uz preporuke za daljnje kontrole kod neuropedijatra.

#### 4.2. Rezultati za 2015. godinu

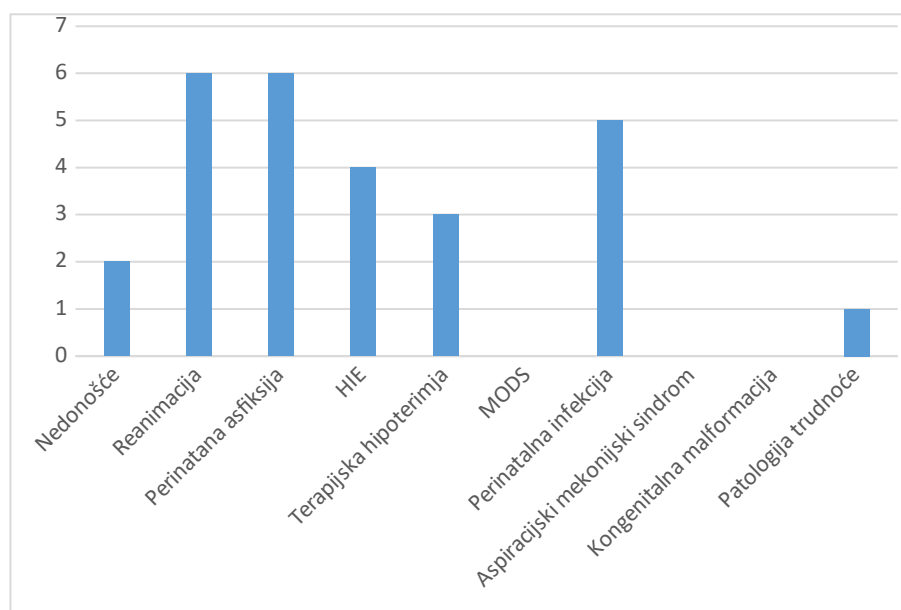
U 2015. godini živorođeno je 4053 djece, od kojih 82 ima Apgar ocjenu u 5. minuti života  $\leq 7$ . Incidencija iznosi 2%. Ako se u obzir uzme samo novorođenčad s navršених 28 tjedana i više, incidencija iznosi 1,2%. Među donošenom djecom, ona je još manja i iznosi 0,4%. Sukladno velikom postotku nedonoščadi, 75% novorođenčadi ima rodnu masu manju od 2500g. Poslije 34 tjedna gestacije rođeno je 23 djece, od kojih je 8 kasne nedonoščadi, a 15 terminske novorođenčadi. U toj skupini promatrani i opisivani parametri su: spol, način poroda, vrijeme poroda te broj novorođenčadi rođene iz višeplodnih trudnoća. Također, novorođenčad je prema Apgar ocjenama u 1. i 5. minut podijeljena u tri skupine koje su

prikazane na Grafikonu 3. Omjer dječaka i djevojčica iznosi 13:10. Carski rez je najučestaliji način poroda i njime je porođeno 70% novorođenčadi. Od 23 djece, četvero ih je rođeno iz blizanačkih trudnoća. U radnom vremenu, od 8 do 15h, rođeno je 11 djece, što znači da je izvan radnog vremena rođeno njih 12. Opisivana obilježja majki su dob i paritet. Najviše majki(40%) je između 31 i 35 godina. Između 26 i 30 godina je njih 30%. 17% je mlađe od 26, a 8% starije od 35 godina. Za šest majki ovo je bio prvi porod. Na Grafikonu 3 vidljivo je da se najveći broj djece, 70%, nalazi u trećoj skupini. U drugoj skupini nalazi se 22%, a u prvoj 9%.



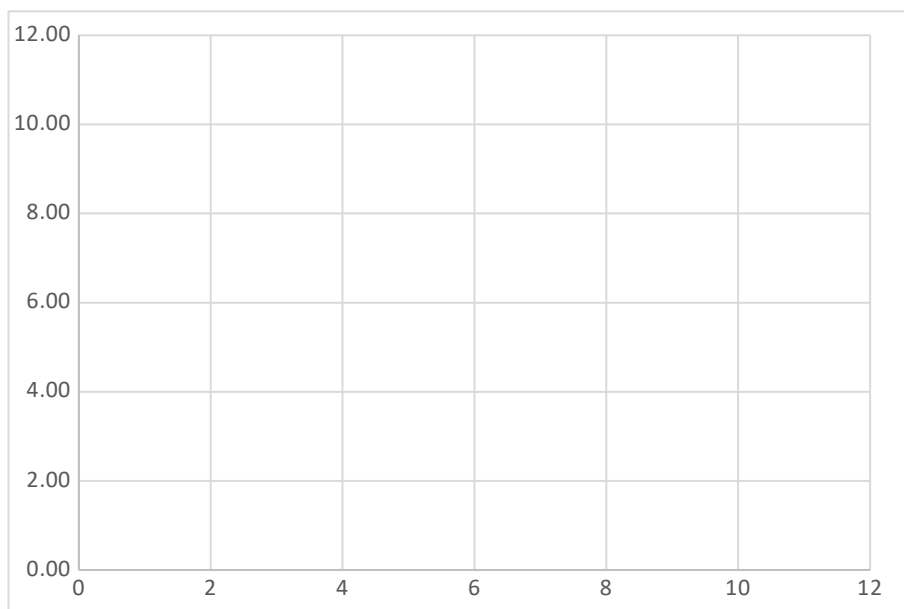
*Grafikon 3: Podjela kasne nedonoščadi i terminske novorođenčadi u skupine prema Apgar ocjenama u 1. i 5. minuti života u 2015. godini*

Iz skupine od 23 djece, izdvojeno je 7 novorođenčadi koja pripada prvim dvjema skupinama s lošijim Apgar ocjenama. Njihov rani neonatalni tijek detaljnije je opisan, a najvažnije dijagnoze iz otpusnih pisama prikazane su na Grafikonu 4. Najprije promatrane karakteristike bile su donošenost, primjena postupka reanimacije te eventualni patološki incident u trudnoći. Ukoliko je dijete vođeno pod dijagnozom perinatalne asfiksije, pratili su se znaci HIE, multiorganskog zatajenja te liječenje terapijskom hipotermijom. Uz to, navedena je prisutnost ili sumnja na perinatalnu infekciju, prisutnost kongenitalne malformacije te postojanje aspiracijskog mekonijskog sindroma.



*Grafikon 4. Rani neonatalni tijek*

Od sedmero djece dvoje je rođeno prije termina. Hitnim carskim rezom zbog abrupcije placente dovršen je porod jednog djeteta. Također, samo jedno dijete nije bilo vitalno ugroženo po porodu, svi ostali su bili podvrgnuti postupcima reanimacije te su bili intubirani i ventilirani. Petero ih je bilo priključeno na invazivnu strojnu ventilaciju, a jednom djetetu je pružana neinvazivna potpora disanju. Od 6 novorođenčadi s dijagnozom perinatalne asfiksije, 4 ih je pretrpilo teški oblik s posljedičnom HIE koja se u jednog djeteta manifestirala u teškom, u drugog u blagom, a kod ostalo dvoje djece u umjerenom obliku. Asfiktičnoj novorođenčadi uziman je uzorak krvi iz pupkovine te je mjerena pH vrijednost. Zabilježene vrijednosti kreću se u intervalu od 6,80 do 7,19 i prikazane su na Grafikonu 5. Tri vrijednosti iznose manje od 7,00. Zadovoljivši sve kriterije, troje novorođenčadi je bilo podvrgnuto postupku terapijske hipotermije. Zbog sumnje na perinatalnu infekciju liječeno je petero novorođenčadi, s tim da je kod jednog djeteta bila utvrđena konatalna pneumonija. Gotovo sva djeca su bila otpuštena kući dobrog općeg stanja i urednog statusa, samo je jedno dijete bilo zadržano na daljnjem bolničkom liječenju.

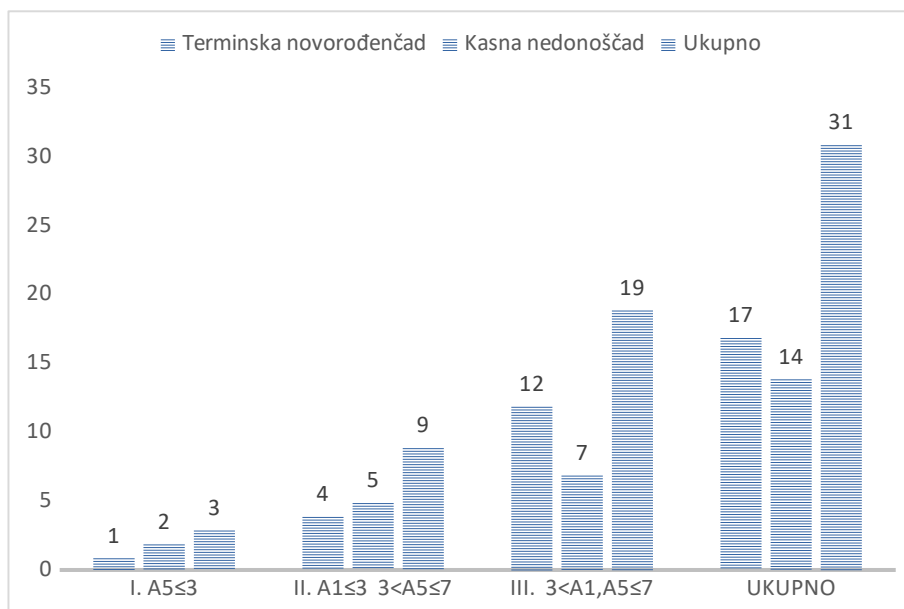


*Grafikon 5: Vrijednosti pH pupkovine*

#### **4.3. Rezultati za 2016. godinu**

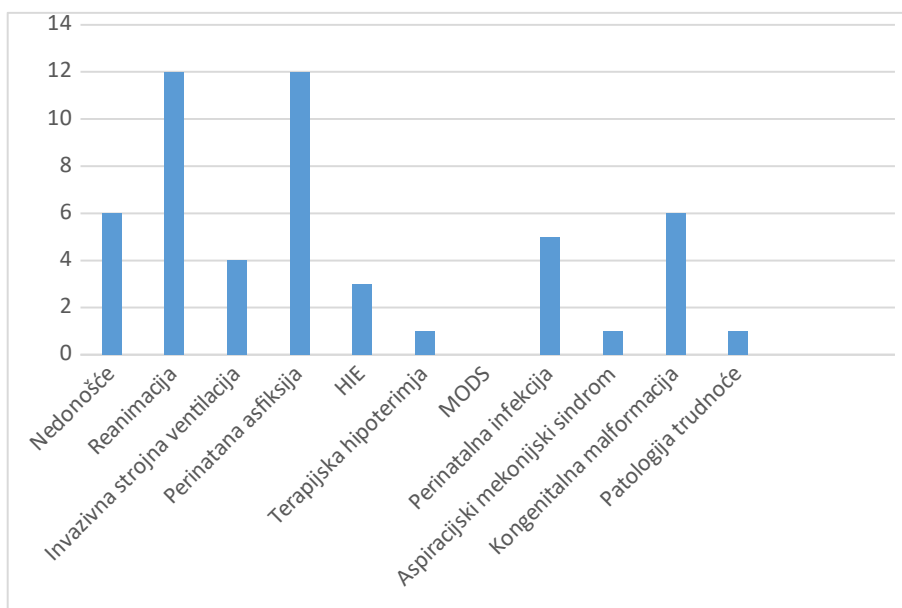
Od 3964 živorođene djece u 2016. godini, 103 ih ima Apgar ocjenu  $\leq 7$  u 5. minuti života. Od toga, 31 je rođeno poslije navršenih 34 tjedna gestacije. Kasne nedonoščadi je 14, a donošene novorođenčadi 17. Incidencija iznosi 3%. Ukoliko se u obzir uzmu samo djeca s 28 ili više gestacijskih tjedana, incidencija iznosi 1.7%, a kod onih s navršenih 37 tjedana iznosi 0,5%. Od 103 djece, 70% je rodne mase manje od 2500g. U toj skupini promatrani i opisivani parametri su: spol, način poroda, vrijeme poroda te broj novorođenčadi rođene iz višeplođnih trudnoća. Rođeno je 17 dječaka i 14 djevojčica. Carskim rezom je porođeno 68% djece, a vaginalnim putem 32%. Otprilike je dvostruko više djece (20:11) rođeno izvan radnog vremena. Iz blizanačkih trudnoća rođeno je troje djece. Za svaku majku su bili opisivani paritet i dob. Najviše majki (37%) imalo je između 26 i 30 godina. Otprilike podjednaki broj ih je bio mlađih od 25 godina te između 31 i 35 godina. Najmanje (13%) je bilo majki starijih od 36 godina. Za 11 majki je ovo bio prvi porod. Opisujući vitalnu ugroženost prema Apgar ocjenama, novorođenčad je podijeljena u tri skupine i ta podjela je prikazana na Grafikonu 6. Od 31 djeteta, u prvoj skupini, u kojoj su djeca najlošijeg stanja pri porodu, nalazi se njih troje. Devetero djece nalazi se u drugoj skupini, a najveći broj djece (61%) nalazi se u trećoj skupini.





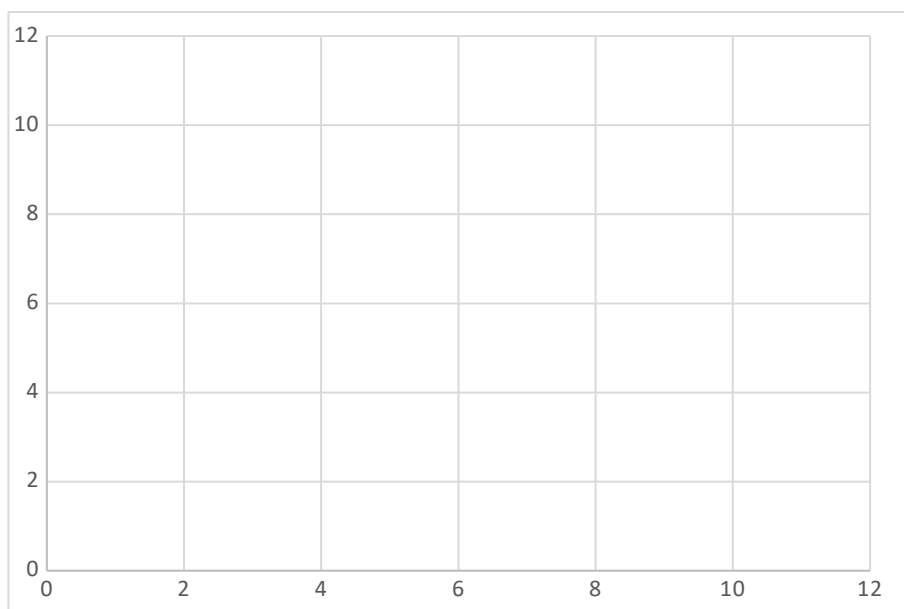
*Grafikon 6: Podjela kasne nedonoščadi i terminske novorođenčadi u skupine prema Apgar ocjenama u 1. i 5. minuti za 2016. godinu*

Za vitalno ugroženu novorođenčad prve i druge skupine posebno je proučavan i opisan rani neonatalni tijek. Kao i u prošloj godini opisane karakteristike su: donošenost, primjena postupka reanimacije, patološki incident u trudnoći, perinatalna asfiksija sa ili bez HIE i multiorganskog zatajenja, liječenje hipotermijom, prisutnost perinatalne infekcije ili kongenitalne malformacije te razvitak aspiracijskog mekonijskog sindroma. Pojavnost navedenih parametara grafički je prikazana na Grafikonu 7.



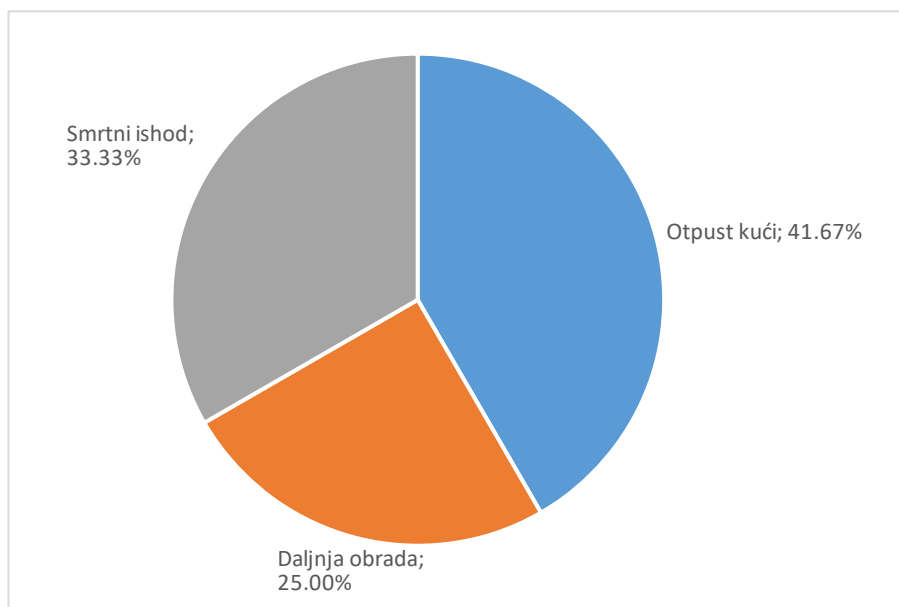
*Grafikon 7: Rani neonatalni tijek*

Od 12 djece, 6 je nedonoščadi. Svoj djeci je bila pružana reanimacija pri porodu pri čemu je dvoje bilo samo ventilirano maskom, a svi ostali su bilu intubirani i ventilirani. Invazivna potpora disanju pružana je 4 djece, a neinvazivna jednom djetetu. Sva djeca vođena su pod dijagnozom perinatalne asfiksije, ali ih je troje pretrpilo teški oblik. Tih troje razvilo je HIE od kojih je jedno dijete imalo teški oblik i bilo liječeno terapijskom hipotermijom. Zabilježeno je 6 vrijednost pH pupkovine koje su u rasponu od 7,01 do 7,24 te su prikazane na Grafikonu 7.



*Grafikon 8: Vrijednosti pH pupkovine*

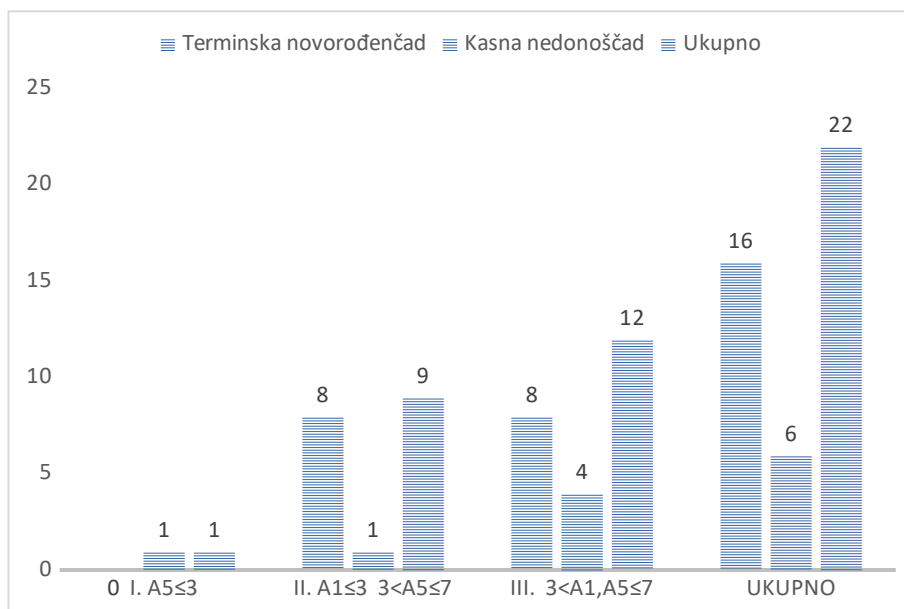
Slučajeva multiorganskog zatajenja nije bilo posebno evidentiranih. Jedno dijete je razvilo aspiracijski mekonijski sindrom, a 5 ih je liječeno zbog perinatalne infekcije. Jednom djetetu je dokazana uroinfekcija, a drugom je izoliran pseudomonas i enterokok u aspiratu. Novorođenče jedne majke razvilo je hemolitičku bolest novorođenčadi uslijed RhD imunizacije. U 2016. godini zabilježen je veći broj kongenitalnih malformacija nego u ostalim godinama. Od 12 djece, šestero je rođeno s kongenitalnom malformacijom ili sindromom. Dijagnosticirani su: Edwardsov sindrom, mikrocefalija, sindrom hipoplastičnog desnog srca, alobarna holoprozencefalija, Downov sindrom i artrogripoza. Urednog statusa i dobrog općeg stanja kući je otpušteno petero djece, troje je zadržano na liječenju, a 4 je umrlo (Grafikon 9).



*Grafikon 9: Ishodi liječenja*

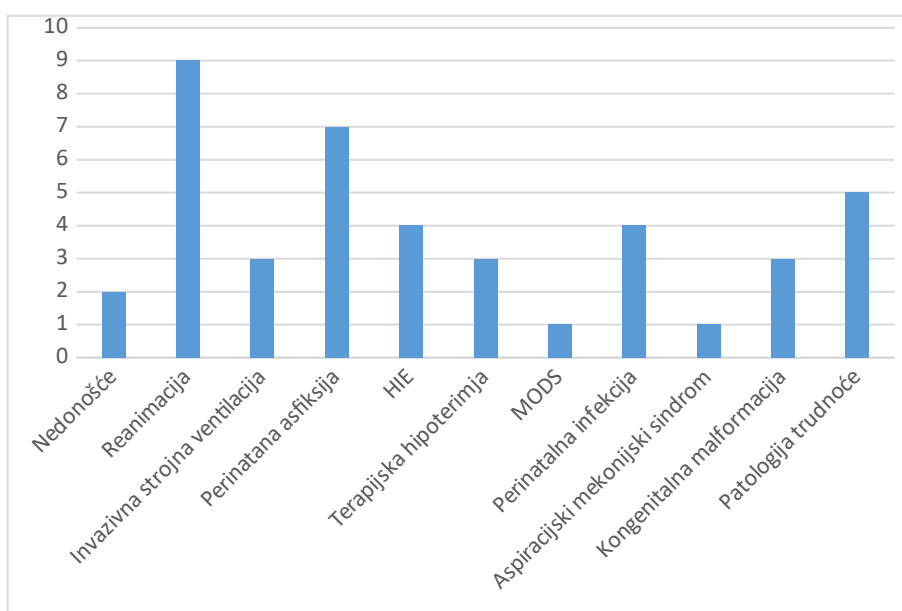
#### **4.4. Rezultati za 2017. godinu**

U 2017. godini živorođeno je 3954 djece, od kojih 90 ima Apgar ocjenu u 5. minuti života  $\leq 7$ . 22 je rođeno poslije navršenih 34 tjedna trudnoće. Kasne nedonoščadi je 6, a donošene novorođenčadi 16. Incidencija među svim živorođenima iznosi 2%. U skupini djece sa ili više od 28 tjedana, incidencija iznosi 1,4%, a u skupini terminski rođene djece 0,5%. Masu veću od 2500g ima 22% djece, svi ostali su niže porođajne mase. U skupini rođenih nakon 34 tjedna, promatrani i opisivani parametri su: spol, način poroda, vrijeme poroda te broj novorođenčadi rođene iz višeplođnih trudnoća. Otprilike je dvostruko više dječaka(16) nego djevojčica(6). Više djece je porođeno carskim rezom(73%) negoli vaginalnim putem. Iz blizanačkih trudnoća rođeno je 3 djece. Podjednak broj djece rođen je unutar(12) i izvan radnog vremena(10). Od obilježja majki opisivani su dob i paritet. 50% majki ima između 31 i 35 godina, 23% između 26 i 30 godina, 18% je starije od 36, a 9% mlađe od 25. Od 22 majke, 10 je prvorotkinja. U Grafikonu 10 prikazana je raspodjela novorođenčadi prema dodijeljenim Apgar ocjenama pri rođenju. 55% je imalo obje ocjene  $> 3$ , 41% zbroj u 1. minuti  $\leq 3$ , a samo 1 dijete je imalo obje ocjene  $\leq 3$ .



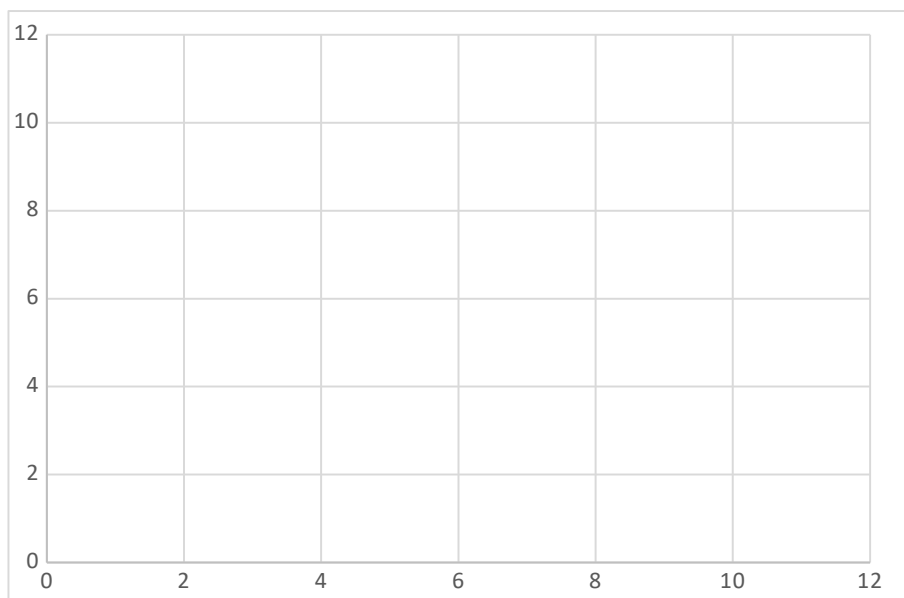
*Grafikon 10:* Podjela kasne nedonošćadi i terminske novorođenčadi u skupine prema Apgar ocjenama u 1. i 5. minuti za 2017. godinu

U 2017. godini desetero djece se nalazi u prvim dvjema skupinama i pri porodu je bilo težeg općeg stanja od ostalih. Grafički prikaz opisivanih karakteristika nalazi se na Grafikonu 11.



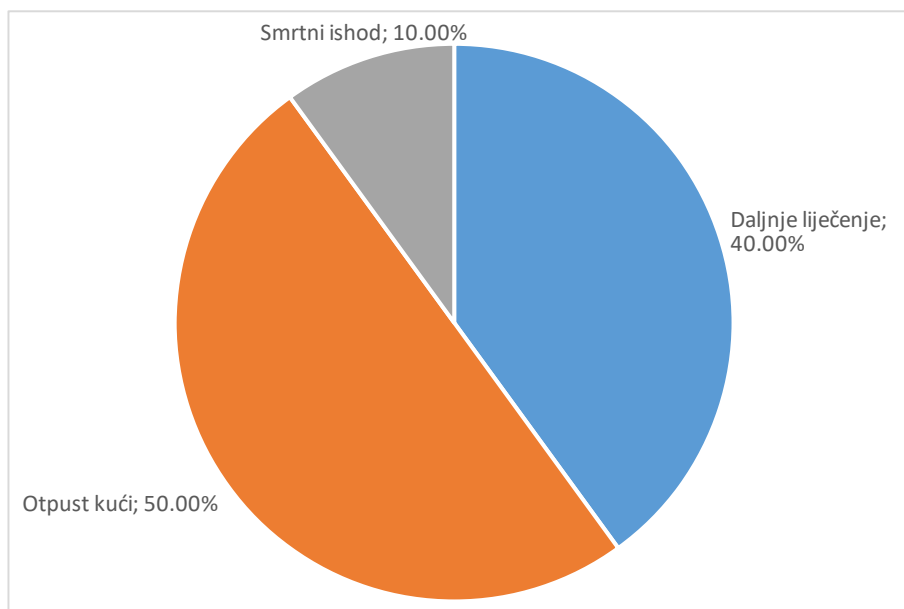
*Grafikon 11:* Rani neonatalni tijek

Prije navršenih 37 tjedana rođeno je dvoje djece. Devetero ih je bilo reanimirano pri porodu i većina je bila samo ventilirana maskom, dok je dvoje djece bilo intubirano. Troje je bilo priključeno na invazivnu strojnu ventilaciju, a jednom djetetu je pružana neinvazivna potpora disanju. Pod dijagnozom perinatalne asfiksije vođeno je 7 djece, od kojih je 3 pretrpilo teški oblik i razvilo HIE te su bili podvrgnuti postupku terapijske hipotermije. Jedno dijete s umjerenim oblikom asfiksije također je razvilo HIE. Izmjerene vrijednosti pH pupkovine u rasponu su od 6,81 do 7,20 te su prikazane na Grafikonu 12.



*Grafikon 12: Vrijednosti pH pupkovine*

U jednom slučaju zabilježeno je multiorgansko zatajenje sa slikom akutnog bubrežnog i jetrenog zatajenja. Četvero novorođenčadi liječeno je zbog perinatalne infekcije (konatalna pneumonija, rana neonatalna sepsa), a jedno dijete je razvilo aspiracijski mekonijski sindrom. Teža kongenitalna anomalija u obliku složene srčane greške nađena je u jednog djeteta, a još su zabilježene hidronefroza I. stupnja te otvoren foramen ovale. Od 10 poroda, 5 ih je imalo komplicirani tijek. Četvero djece je porođeno hitnim carskim rezom zbog komplikacija kao što su abrupcija placente, inercija uterusa, korioamnionitis te mekonijska plodova voda. Tijekom jednog poroda korištene su izdašne količine anestetika ramifentanila koji je kratkoročno uzrokovao deprivaciju disanja toga djeteta. Iz ove skupine šestero djece je otpušteno kući dobrog općeg stanja i urednog statusa, 4 je zadržano na liječenju od kojih je jedno i preminulo (Grafikon 13).



*Grafikon 13. Ishodi liječenja*

## 5. RASPRAVA

U istraživanju provedenom u sklopu ovog diplomskog rada dobivena incidencija novorođenčadi rođene s Apgar ocjenom  $\leq 7$  u 5. minuti života iznosi 2,3%. Apgar ocjena podložna je utjecaju mnogih čimbenika i u ovom radu su promatrani neki od njih. Važno je naglasiti da je 80% novorođenčadi iz ove skupine rođeno prije navršenih 37 tjedana gestacije i to 61% prije navršenog 31. tjedna. Incidencija je manja u skupini djece rođene nakon 28. tjedna i iznosi 1%, a među donošenom djecom je najmanja i iznosi 0,5%. Sukladno preranom porodu većina novorođenčadi ima rodnu masu manju od 2500g. Urednu rodnu masu imalo je 26% novorođenčadi. Nezrelost je jedan od najvažnijih čimbenika lošije prilagodbe na ekstrauterini život što se odražava u niskim Apgar ocjenama pri rođenju. Zbog nepotpunog razvoja nedonoščad ima mnoge specifičnosti, stoga je u ovom istraživanju naglasak bio na donošenoj novorođenčadi, a uzeta u obzir je još i kasna nedonoščad.

Iako je u ovoj populaciji bilo nešto više dječaka, nije zabilježena neka značajnija razlika u incidenciji među spolovima. Nasuprot tome, značajna razlika vidljiva je ukoliko se usporedi učestalost poroda carskim rezom u općoj i promatranoj populaciji. Prema podacima iz Kliničke bolnice za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, postotak poroda carskim rezom u promatranim godinama kreće se između 23 i 27%, dok je postotak djece porođenih carskim rezom u ovom istraživanju 70%. Mogući uzroci povezanosti carskog reza i nižih Apgar ocjena su korištenje veće količine anestetika, patološki incidenti u trudnoći koji su indikacija za hitni carski rez, razne bolesti majke i djeteta. U promatranoj skupini zabilježeni su slučajevi poput abrupcije placente, korioamnionitisa, Rh imunizacije, deprivirajućeg utjecaja anestetika na dijete, mekonijaska plodova voda kao znak fetalne patnje te inercija uterusa. Ovo istraživanje nije prikladno za donošenje ikakvih zaključaka, ali može potaknuti na daljnje proučavanje. Proučavajući obilježja majki, nije utvrđena neka značajnost. 67% majki je između 26 i 35 godina, a 34% ih je prvorotkinja. U 2016. godini je većina majki imala između 26 i 30 godina, dok je u ostalim godinama većina ipak bila starija i imala između 31 i 35 godina. Zbog mogućeg utjecaja ljudskog faktora kao što su dostupnost i spremnost osoblja, promatrano je vrijeme poroda. Izvan radnog vremena (8-15h) rođeno je 1,2 puta više djece nego unutar radnog vremena. Dok je u 2015. i 2017. godini podjednak broj djece rođen unutar i izvan radnog vremena, u 2016. je dvostruko više djece rođeno izvan radnog vremena. Višeploidne trudnoće su rizičnije i češće prolaze s komplikacijama. Među promatranom

skupinom postotak djece rođene iz blizanačkih trudnoća iznosi 10% što je zapravo deset puta više od incidencije u općoj populaciji, ali je ovaj uzorak premalen za donošenje zaključaka.

Apgar ocjena  $\leq 7$  u 5. minuti života u najvećem postotku je posljedica perinatalne asfiksije. Prema preporukama američkih strukovnih udruženja za dijagnozu asfiksije Apgar ocjena u 5. minuti bi i dalje trebala biti  $\leq 3$  što je rijetko slučaj u promatranoj skupini. Važno je naglasiti da je većina djece reanimirana pri porodu, a reanimacija bitno utječe i povećava zbroj koji će biti dodijeljen u 5. minuti. Od promatranih 28 slučajeva u sve tri godine, 25 novorođenčadi pretrpilo je asfiksiju, njih 11 teži oblik, od kojih je dvoje imalo podložecu kongenitalnu anomaliju ili sindrom. U 9 slučajeva zabilježena je teška asfiksija u donošene djece bez anomalija. Teški oblik je bio udružen sa umjerenim ili teškim oblikom HIE i u jednom slučaju s multiorganskim zatajenjem. Odmah pri porodu započinjala se pasivna hipotermija, a djeca s teškim oblikom su bila i aktivno pothlađivana. Prema dobivenim rezultatima incidencija umjerenog i teškog oblika iznosi 0,9/1000 živorođenih, dok se u literaturi opisuje incidencija od 1 do 3/1000 živorođenih[18,19]. Iako se u literaturi[15] kao jedan od kriterija asfiksije navodi pH pupkovine  $< 7,00$ , u 2 slučajeva teške asfiksije pH je bio veći od 7,00. Smrtni slučaj zabilježen je u 2 slučaja.

Uz perinatalnu asfiksiju vodeći uzrok vitalne ugroženosti su kongenitalne malformacije i sindromi. U proučavane tri godine zabilježeno je 10 slučajeva od kojih su 3 završila smrtnim ishodom u ranom neonatalnom razdoblju. Najviše slučajeva kongenitalnih malformacija ili sindroma zabilježeno je u 2016. godini.



## 6. ZAKLJUČAK

Apgar ocjena je korisna metoda procjene vitalnosti novorođenčeta koja je usprkos svojim ograničenjima širom upotrebljavana u kliničkoj praksi. Vitalno ugrožena novorođenčad s niskim ocjenama danas je najčešće nedonoščad koja zbog svoje nezrelosti ima najviše poteškoća s prilagodbom na život izvan majčine utrobe. U donošene djece perinatalna asfiksija je zajedno sa niskom porođajnom težinom i infekcijama vodeći uzrok novorođenačkog mortaliteta i morbiditeta. Hipoksično-ishemijska encefalopatija i multiorgansko zatajenje najvažnije su posljedice asfiksije. Za sada je terapijska hipotermija jedina mogućnost neuroprotektivnog liječenja koja se koristi u praksi. Napretkom medicinske struke povećano je preživljenje asfiktčne novorođenčadi, ali nedostaju izvještaji o dugoročnom ishodu takve djece. Koliko su današnje metode liječenja doista učinkovite te kakav odraz ima pretrpljeno cerebralno oštećenja na daljnji psihomotorni razvoj djeteta, još uvijek nije posve razjašnjeno. Dugoročnim i sustavnim praćenjem asfiktčne novorođenčadi moguće je dobiti odgovore na postavljena pitanja.

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem prije svega svojoj mentorici prof.dr.sc. Emilji Juretić na srdačnoj pomoći, ljubaznosti te svom vremenu i trudu uloženom u izradu ovoga diplomskog rada. Posebno želim zahvaliti svojim roditeljima na omogućenom školovanju, svakoj žrtvi koju su podnijeli poradi mene te razumijevanju i potpori koju su mi pružali od prvih školskih klupa pa sve do danas. I na kraju, zahvaljujem svojim prijateljima što su mi bili oslonac tijekom studija i učinili ove dane odrastanja i učenja o životu prelijepima.

## 8. LITERATURA

1. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32:260–267
2. Baskett TF. Virginia Apgar and the newborn Apgar score. *Resuscitation*. 2000;47(3):215–7
3. Skolnick AA. Apgar quartet plays perinatologist's instruments. *JAMA*. 1996;276:1939–1940
4. Mardešić D. Novorođenče. U: Mardešić D. i sur., ur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2003. str. 347–353
5. Hegyi T, Carone T, Anwar M, et al. The Apgar score and its components in the preterm infant. *Pediatrics*. 1998;101:77–81
6. Lopriore E, van Burk F, Walther F, Arnout J. Correct use of the Apgar score for resuscitated and intubated newborn babies: questionnaire study. *BMJ*. 2004;329:143–144
7. American Academy of Pediatrics and American Heart Association. *Textbook of Neonatal Resuscitation*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics and American Heart Association; 2005
8. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists and Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics*. 2006; 117(4):1444–7
9. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of the newborn infants. *N Engl J Med*. 2001;344:467–471
10. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics*. 1981;68:36–44
11. Drage JS, Kennedy C, Berendes H, Schwarz BK, Weiss W. The Apgar Score as an Index of Infant Morbidity: A report from the collaborative study of cerebral palsy. *Develop. Med. Child. Neurol*. 1966;8(2):141–148
12. Persson M, Razaz N, Tedroff K, Joseph KS, Cnattingius S. Five and 10 minute Apgar scores and risks of cerebral palsy and epilepsy: population based cohort study in Sweden. *BMJ* 2018;360:k207
13. World Health Organization: Global Health Observatory data repository; Rate of deaths by cause: Birth asphyxia and birth trauma [ažurirano na 12.02.2018; pristupljeno na 13.04.2018.]. Dostupno na: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.ghe2002015-CH11?lang=en>
14. Juretić E, Lončarević D. Perinatalna asfiksija. *Medix*. Travanj/svibanj 2013. God. XIX. Broj 104/105.

15. Antonucci R, Porcella A, Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2014;3(2):e030269. doi: 10.7363/030269
16. Gupta BD, Sharma P, Bagla J, et al. Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr* 2005; 42:928
17. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696-705
18. Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet.* 1986;1(8472):67-9
19. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010;86(6):329-38
20. Hagberg H, Andersson P, Kjellmer I, Thiringer K, Thordstein M. Extracellular overflow of glutamate, aspartate, GABA and taurine in the cortex and basal ganglia of fetal lambs during hypoxia-ischemia. *Neurosci Lett.* 1987 Aug 5;78(3):311-7
21. Lončarević D, Čolić A, Juretić E, Gverić-Ahmetašević S, Filipović-Grčić B. Terapijska hipotermija u asfikične novorođenčadi. *Pediatr Croat.* 2012;56 (suppl 2):56-61
22. Jensen A et al. Perinatal Brain Injury — from Pathophysiology to Prevention. *Eur. J. Obstet & Gyn* 2003;110:70–79
23. Scher MS. Seizures in the newborn infant: diagnosis, treatment and outcome. *Clin Perinatol.* 1997;24 (4):735-72
24. Levene MI. Management of the asphyxiated full term infant. *Archives of Disease in Childhood.* 1993;68(5 Spec No):612-616
25. Blennow M, Lagercrantz H. Management of the asphyxiated infant. In: Hansen TN, McIntosh N, eds. *Current Topics in Neonatology.* London: WB Saunders Company Ltd; 1997:39-64
26. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, Strohm B, Thoresen M, Whitelaw A, Azzopardi D. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ.* 2010;9;340:c363
27. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(5):238-46
28. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al.; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary

Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(16 Suppl 2):S516-38

29. Hobbs C, thoresen M, tucker a, aquilina k, Chakkarapani E, Dingley J. Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia. *Stroke*.2008;39(4):1307-13

## **9. ŽIVOTOPIS**

### **Osobni podatci**

**Ime i prezime:** Ivana Milković

**Datum rođenja:** 28.12.1993.

**Mjesto rođenja:** Zagreb, Hrvatska

### **Obrazovanje**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2012.-2018.g.

II. Gimnazija, Zagreb 2008.-2012.g.

Osnovna škola Dragutina Tadijanovića, Zagreb 2000.-2008.g.

### **Strani jezici**

Engleski jezik- napredni stupanj

Njemački jezik- B2 stupanj (diploma Goethe instituta)

Španjolski jezik- početni stupanj

### **Aktivnosti**

- demonstrator iz predmeta Propedeutika (ak.god. 2016./2017. i 2017./2018.)
- demonstrator iz predmeta Pedijatrija (ak.god. 2017./2018.)
- stipendistica Grada Zagreba ( ak.god.2011./2012.-2013./2014. i 2016./2017.-2017./2018.)
- stipendistica Nacionalne zaklade za potporu učeničkom i studentskom standardu (ak.god. 2015./ 2016.)
- član odbojkaške sekcije Medicinskog fakulteta
- trenerica odbojke mlađih dobnih kategorija u odbojkaškom klubu Don Bosco (od 2015. godine)